



Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisyntétases

Stéphane Jouneau, Baptiste Hervier, Etienne-Marie Jutant, Olivier Decaux,
Marianne Kambouchner, Marc Humbert, Philippe Delaval, David Montani

► To cite this version:

Stéphane Jouneau, Baptiste Hervier, Etienne-Marie Jutant, Olivier Decaux, Marianne Kambouchner, et al.. Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisyntétases. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2015, 32 (6), pp.618-628. 10.1016/j.rmr.2014.07.013 . hal-01085369

HAL Id: hal-01085369

<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01085369>

Submitted on 21 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisyntétases.

Stéphane Jouneau^{1,2}, Baptiste Hervier³, Etienne-Marie Jutant^{4,5}, Olivier Decaux^{6,7},
Marianne Kambouchner⁸, Marc Humbert^{4,5}, Philippe Delaval^{1,2}, et David Montani^{4,5}

¹Service de pneumologie, centre de compétences des maladies pulmonaires rares de Bretagne, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

²IRSET UMR 1085, université de Rennes 1, Rennes, France.

³Service de médecine interne et immunologie clinique, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, APHP-UPMC, Paris France.

⁴AP-HP, centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Thorax Innovation (TORINO), Service de Pneumologie, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, faculté de médecine, Le Kremlin Bicêtre, F-94270, France.

⁵ UMR_S 999, Université Paris-Sud ; INSERM ; Laboratoire d'Excellence (LabEx) en Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique (LERMIT), Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, F-92350, France.

⁶Service de médecine interne, hôpital sud, Rennes, France.

⁷UMR CNRS 6290 IGDR, université de Rennes 1, Rennes, France

⁸Service d'anatomie pathologique, hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny, France.

RMR140046-R2

Auteur correspondant :

Stéphane Jouneau

Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex,

Centre de compétences des maladies pulmonaires rares de Bretagne.

Téléphone : 02.99.28.24.78

Télécopie : 02.99.28.24.80

Adresse électronique : stephane.jouneau@chu-rennes.fr

Conflits d'intérêts des auteurs : aucun.

Résumé

Le syndrome des antisynthétases correspond à une myopathie inflammatoire fréquemment associée à une atteinte pulmonaire, surtout parenchymateuse (pneumopathie infiltrante diffuse) et plus rarement vasculaire (hypertension pulmonaire). Devant un tableau clinique et radiologique évocateur, la présence d'anticorps anti-ARNt synthétases signe le diagnostic. Les plus fréquents de ces auto-anticorps sont les anti-Jo1, les anti-PL7 et les anti-PL12. De nombreuses manifestations cliniques extrathoraciques associées à l'atteinte pulmonaire peuvent orienter le diagnostic : myalgies ou déficit musculaire, phénomène de Raynaud, polyarthrite, fièvre et « mains de mécaniciens ». Une augmentation des créatine-phosphokinases est quasi-constante. Le recours à l'électromyogramme, l'IRM musculaire ou l'histologie n'est pas systématique. Néanmoins, il existe une grande variabilité des symptômes et de leur sévérité d'un patient à l'autre ou au long de l'évolution de la maladie. L'atteinte pulmonaire est un facteur pronostic majeur et incite à traiter de manière intensive les patients, principalement par corticothérapie systémique voire d'emblée par association corticoïdes et immunosuppresseurs. Mieux connaître cette pathologie qui est souvent de révélation pneumologique permettrait d'améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique, voire même le pronostic.

Mots-clés : Myopathie inflammatoire, Myosite, Anti-Jo1, Pneumopathie infiltrante diffuse, Pneumopathie interstitielle, Hypertension pulmonaire.

PULMONARY MANIFESTATIONS OF ANTISYNTHETASE SYNDROME

Abstract

Antisynthetase syndrome is an inflammatory myopathy frequently associated with pulmonary manifestations, especially interstitial lung diseases (ILD), and uncommonly pulmonary hypertension (PH). In front of a suggestive clinical and radiological condition, positivity of anti-RNA synthetase antibodies affirms the diagnosis. Anti-Jo1, anti-PL7, and anti-PL12 antibodies are the more commonly encountered. Numerous extrathoracic manifestations are associated with pulmonary disease: myalgia or muscular deficit, Raynaud phenomenon, polyarthritis, fever, mechanics hands. Creatine-kinase serum levels are usually increased. Electromyogram, muscular MRI or muscle pathology are not mandatory to perform the diagnosis. There is a high variability in symptoms and severity, between patients but also during the course of the disease in the same patient. ILD is a major prognostic factor and carry on intensive treatment, mainly systemic corticosteroids and even initial treatment with corticosteroids associated with immunosuppressive drugs. To improve knowledge of respiratory physicians on this disease which is often revealed by the pulmonary manifestations will help diagnosis, therapeutic management, and possibly prognostic.

KEYWORDS

Inflammatory myopathy, Myositis, Anti-Jo1, Infiltrative lung disease, Interstitial lung disease, Pulmonary hypertension.

1. INTRODUCTION – DEFINITION

La description de nombreux auto-anticorps spécifiques associés aux myopathies inflammatoires (ou myosites) a permis de définir et classer différentes entités cliniques. Ainsi, le syndrome des antisynthétases (SAS) [1] a pu être décrit en 1990 comme une myosite fréquemment associée à une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) et caractérisé par la présence d'un auto-anticorps dirigé contre l'une des ARNt synthétases [2,3]. Le plus fréquent d'entre eux est l'anticorps anti-Jo1, anti-histidyl-ARNt synthétase [4,5]. Successivement sept autres auto-anticorps dirigés contre d'autres anti-ARNt-synthétases ont été découverts (Tableau 1) [6] ; leur présence est mutuellement exclusive [3].

Le SAS, dont la fréquence est estimée à environ un tiers des cas de myosites, est en réalité une connectivite auto-immune complexe et hétérogène au cours de laquelle les éléments suivants sont retrouvés avec une fréquence variable : fièvre, polyarthrite, phénomène de Raynaud et « mains de mécaniciens » [2,7]. La survenue de signes orientant vers d'autres connectivites, comme le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la sclérodermie systémique n'est pas rare [2,7].

Les organes atteints sont variables d'un patient à un autre, au cours du suivi pour un même patient ou encore selon le sous-type d'anti-ARNt-synthétases. La physiopathologie de la maladie reste largement inconnue mais le poumon pourrait être l'organe où l'ARNt synthétase devient anormalement immunogène, c'est à dire où la maladie est initiée puis se propage [8]. Le poumon est effectivement l'organe le plus souvent atteint, une PID étant présente dans plus de 75% des cas [3,9-13]. Des formes amyopathiques – dont le diagnostic est particulièrement difficile – ont été décrites, notamment avec les anticorps anti-PL12 et anti-PL7 [14]. Associée au SAS, la PID est d'expression variable sur le plan clinique (formes aiguës ou progressives) comme sur le plan nosologique (pneumopathies interstitielles non spécifiques, communes ou organisées). Le pronostic du SAS étant conditionné par la survenue

d'une PID et de sa sévérité, l'atteinte pulmonaire dicte la prise en charge thérapeutique du SAS. Le rôle du pneumologue est donc primordial tant au moment du diagnostic que tout au long du suivi des patients. L'objet de cette mise au point est de préciser les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et fonctionnelles ainsi que les enjeux thérapeutiques de ce syndrome hétérogène.

2. ATTEINTES PULMONAIRES DU SAS

En dehors des infections bronchopulmonaires favorisées par l'atteinte éventuelle de la musculature oropharyngée, les atteintes pulmonaires spécifiques du SAS comprennent les atteintes parenchymateuses et les atteintes vasculaires. Les complications à type de pneumothorax ou pneumomédiastin sont exceptionnelles [15].

2.1 Pneumopathie infiltrante diffuse (PID)

2.1.1 Clinique

L'âge moyen des patients est d'environ 50 ± 15 ans, avec une prédominance féminine (*sex ratio* F/H = 2,4) [7]. La prévalence des PID au cours du SAS est de l'ordre de 77 % [7], mais est variable selon le type d'anticorps anti-ARNt synthétases, atteignant 90 % pour les anti-PL7/anti-PL-12 [14]. La PID peut précéder le diagnostic de SAS (18 % des cas), être de diagnostic concomitant (64 % des cas) ou plus rarement apparaître dans le suivi du SAS (18 % des cas) [14,16,17]. Les patients qui présentent une PID sont rarement asymptomatiques [14,17]. Les symptômes respiratoires les plus fréquents sont la dyspnée (55 % des cas) et la toux (34 % des cas) [14,16,17]. Une fièvre est retrouvée chez 26 % des patients.

Les atteintes interstitielles pulmonaires se présentent principalement sous 3 formes : PID aiguë, PID subaiguë/chronique et atteinte interstitielle asymptomatique diagnostiquée sur le scanner thoracique [17]. Les PID aiguës peuvent se présenter comme des pneumopathies

infectieuses, avec bilan infectieux négatif et mauvaise évolution sous antibiotiques, ce d'autant que la fièvre est plus fréquemment rencontrée dans ces formes aiguës de PID [18].

2.1.2 Examens paracliniques

- Imagerie

La tomodensitométrie (TDM) thoracique haute résolution est l'examen clé (Figure 1) du diagnostic : les deux lésions élémentaires principalement observées dans les PID de SAS sont le verre dépoli (80 %) et les réticulations (74 %) [17]. On retrouve également par ordre décroissant : les nodules et micronodules (29 %), le rayon de miel (20 %), les condensations (17 %) et les bronchiectasies de traction (14 %). Les anomalies prédominent dans les régions basales et sous pleurales. Les principaux aspects radiologiques sont par ordre de fréquence : la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) chez 59 % des patients, la pneumopathie interstitielle commune (PIC, aspect TDM identique à celui de la fibrose pulmonaire idiopathique) chez 23 % des patients et la pneumopathie organisée chez 17 % des patients [13,14,17].

- Histologie

L'histologie n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic. La décision de réaliser une biopsie pulmonaire chirurgicale est à prendre au cas par cas. En effet, ce geste n'est pas dénué de risque, surtout au cours des PID sévères, d'autant plus qu'il existe une bonne corrélation entre les aspects radiologiques et histologiques [17]. Au niveau pulmonaire, l'aspect histologique le plus fréquent est la PINS, mais on retrouve également des histologies de pneumopathie organisée ou de PIC [19-21] (Figure 2). Un aspect de dommage alvéolaire diffus est moins souvent rencontré, possiblement parce que les patients les plus graves sont moins biopsiés [21].

- Autres examens paracliniques spécifiques

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont un intérêt pour l'évaluation de la gravité et pour le suivi des patients. La présentation fonctionnelle classique est celle d'une PID avec un syndrome ventilatoire restrictif (diminution de la CPT et CVF) et une altération de la diffusion (diminution de la DLCO). Le syndrome restrictif peut être majoré en cas d'atteinte musculaire respiratoire. Le test de marche de 6 minutes n'a pas été évalué dans le SAS en sachant que l'atteinte musculaire peut gêner l'interprétation des résultats [6].

La fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) est fréquemment réalisée, principalement pour éliminer un diagnostic différentiel : à visée microbiologique, pour éliminer une infection bactérienne (notamment à mycobactérie), virale ou parasito-mycologique (*P. jirovecii* si immunodépression) ; mais aussi à visée cytologique pour les autres causes de PID, notamment la pneumopathie d'hypersensibilité (alvéolite très lymphocytaire) ou l'hémorragie intra-alvéolaire (score de GOLDE élevé). Les résultats du LBA sont aspécifiques, montrant une alvéolite lymphocytaire habituellement à CD8 ou une alvéolite neutrophilique parfois associée à une éosinophilie [18]. Lors des formes aiguës, l'alvéolite est le plus souvent à dominante neutrophilique [18]. Les biopsies bronchiques ne sont pas informatives pour le diagnostic positif de SAS.

2.2 Atteinte vasculaire pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication rare mais sévère du SAS.

2.2.1 Prévalence

Dans les myosites inflammatoires et en particulier dans le SAS, la prévalence de l'HTP n'est pas clairement établie et sa description reposait principalement sur de rares cas cliniques [22-25]. Une étude récente rétrospective multicentrique française portant sur 203 cas consécutifs de SAS a mis en évidence une fréquence élevée de l'HTP sur l'échographie cardiaque (23,2 %) et a retrouvé 16 cas d'HTP précapillaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit

(prévalence 7,9 %) [26]. Le délai entre le diagnostic du SAS et le diagnostic d'HTP était en moyenne de 7 ans, ceci suggérant qu'il puisse s'agir d'une complication tardive de la maladie ou du retard à évoquer le diagnostic d'HTP dans ce contexte particulier [26].

2.2.2 Mécanismes

Cette forte prévalence de l'HTP observée dans cette série (malgré un dépistage échographique inconstant) était proche de ce qui est observé dans d'autres connectivites comme le lupus [27,28] mais légèrement plus basse que dans la sclérodermie systémique [29,30].

Néanmoins, il existe une différence majeure entre l'HTP associée au SAS et l'HTP de ces autres connectivites. Tous les cas d'HTP précapillaires associées au SAS survenaient dans un contexte de PID et il n'existait pas de patients présentant une atteinte vasculaire pulmonaire isolée, à la différence des HTAP de la sclérodermie ou du lupus (groupe 1 de la classification) [26]. Dans le SAS, le mécanisme se rapproche de celui observé dans les HTP des pathologies respiratoires chroniques (groupe 3 de la classification des HTP) avec un rôle majeur de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique entraînant un remodelage vasculaire secondaire.

Cependant, plusieurs études ont rapporté une discordance entre la sévérité de la PID et le développement d'une HTP sévère [23,24,26] et des cas d'aggravation d'une HTP malgré la stabilité de la maladie respiratoire [23,24]. De plus, la sévérité hémodynamique de l'HTP observée dans la série récente d'Hervier et coll. soulève la question d'une atteinte vasculaire spécifique associée au SAS [26]. La meilleure identification de cette complication rare du SAS permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués, et ainsi d'évaluer l'intérêt potentiel des traitements spécifiques de l'HTAP dans ce contexte particulier.

2.2.3 Diagnostic

Les signes évoquant une HTP dans le contexte de SAS sont une dyspnée disproportionnée par rapport à l'atteinte parenchymateuse interstitielle, des signes d'insuffisance cardiaque droite,

des malaises à l'effort. Dans le SAS, les patients développant une HTP n'ont pas de caractéristique clinique différente en dehors d'une fréquence moins élevée d'arthralgies et d'arthrites [26]. Les patients présentant une HTP ont des valeurs de CVF semblables aux patients sans HTP, leur DLCO est par contre d'emblée plus abaissée (en moyenne 39 ± 18 % de la théorique contre 52 ± 18 % de la théorique dans les SAS sans HTP) et le rapport CVF/DLCO est donc augmenté (en moyenne $2,1 \pm 1,0$ contre $1,4 \pm 0,5$) [26]. Aucune différence en termes de présentation radiologique de la PID ou en termes de bilan auto-immun n'était retrouvé [26]. Ces résultats pourraient suggérer la réalisation d'un dépistage systématique de l'HTP par échographie cardiaque, comme cela est proposé dans d'autres connectivites comme la sclérodermie. Le diagnostic de certitude d'HTP ne peut être établi que par le cathétérisme cardiaque droit qui permet d'en déterminer les mécanismes, en éliminant une étiologie post-capillaire (dysfonction cardiaque gauche systolique ou diastolique possible dans le contexte de myosite) et de confirmer l'HTP précapillaire (lorsque la pression artérielle pulmonaire moyenne est supérieure à 25 mmHg avec un débit cardiaque normal ou diminué et une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg) [31].

3. QUAND PENSEZ A UN SAS DEVANT UNE PID ?

L'ensemble de ces données doivent inciter le pneumologue à penser au SAS devant une PID et à rechercher à des manifestations extra-thoraciques évocatrices et/ou à un bilan auto-immun évocateur.

3.1 Manifestations cliniques extra-thoraciques

Le SAS est caractérisé par des manifestations extra-thoraciques très hétérogènes. De ce fait, le diagnostic positif reste difficile, surtout en cas d'absence d'atteinte musculaire (forme amyopathique).

3.1.1 Manifestations musculaires

Bien qu'absente chez 14 % des patients de la série *princeps* décrivant le SAS, l'atteinte musculaire a permis d'individualiser le SAS comme une myopathie inflammatoire. D'après les données les plus récentes, la prévalence de l'atteinte musculaire varie entre 74 et 100 % [2,7,16], elle est donc parfois inférieure à celle de la PID. C'est le cas par exemple des patients avec auto-anticorps anti-PL7/12, pour lesquels la prévalence de l'atteinte musculaire (40 %) est moindre que pour les anti-Jo1 (70 %) [7,14,16]. En outre, le spectre clinique de l'atteinte musculaire est large. L'atteinte musculaire diaphragmatique est fréquente et probablement sous-diagnostiquée [32,33]. En effet, la myosite peut être absente (cas dits « amyopathiques »), asymptomatique (augmentation isolée des CPK), pauci-symptomatique (fatigabilité à l'effort ou myalgies) ou au contraire sévère entraînant un déficit musculaire. La démarche diagnostique n'est pas différente des autres myosites. Les formes pauci-symptomatiques sont difficiles à diagnostiquer : on recherche les myalgies par un interrogatoire exhaustif et cliniquement par la palpation des masses musculaires. Le dosage des CPK est un examen simple qui doit être largement prescrit. Un électromyogramme (tracé myogène) ou une IRM musculaire peuvent confirmer le diagnostic de myosite et guider d'éventuels prélèvements biopsiques. La réalisation d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire dans le bilan d'une dyspnée peut aider à faire la différence entre une atteinte musculaire, cardiaque ou respiratoire du SAS [34]. Ces examens ne sont pas obligatoires devant un tableau typique associant PID, signes extrathoraciques et positivité d'un type d'anticorps anti-ARNt synthétases.

3.1.2 Manifestations articulaires

La fréquence des manifestations rhumatologiques au cours du SAS varie entre 16 et 94 % [18,35]. On peut retrouver des polyarthralgies inflammatoires, manifestation la plus fréquente et la moins sévère, et touchant préférentiellement les petites articulations. Des calcifications périarticulaires, des polyarthrites non déformantes voire érosives et déformantes peuvent également se rencontrer. Plus rares, le pronostic fonctionnel de ces dernières est plus réservé [36]. Il faut savoir doser les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-peptide citrulliné car leur positivité définit alors une entité mixte de chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde [37,38]. En cas de symptômes articulaires réfractaires, il faut savoir adresser le patient au rhumatologue pour un bilan plus précis.

3.1.3 Manifestations cutanées

- Phénomène de Raynaud :

Signe aspécifique, présent chez plus de 10% de la population féminine adulte [39], le phénomène de Raynaud est présent chez plus de 50% des cas de SAS [14,35,40]. La sévérité du phénomène de Raynaud varie selon les cas, et peut parfois engendrer des ulcères digitaux [41]. Lorsqu'elle est réalisée, la capillaroscopie peut révéler une atteinte microvasculaire de type sclérodermique [42].

- Les « mains de mécaniciens » :

Signe classique du SAS, elles sont définies comme une hyperkératose érythémateuse et fissuraire de la face latérale des doigts (Figure 3). Bien que non spécifique [43], ce signe est particulièrement important et permet d'orienter le diagnostic notamment en cas de forme amyopathique [44]. La prévalence de cette manifestation est toutefois faible, de l'ordre de 16-21% des cas. Les mains de mécaniciens évoluent parallèlement aux autres manifestations du SAS [45].

- Autres manifestations cutanées :

D'autres lésions dermatologiques peuvent se rencontrer au cours du SAS : elles incluent des signes communs aux dermatomyosites (papules de Gottron, érythème liliacé des paupières dans environ 20% des cas) ou rencontrés au cours de la sclérodermie systémique (sclérodactylie ou téléangiectasies) [2,7,40].

3.1.4 Autres manifestations extra-thoraciques

Des manifestations cardiaques ont été décrites dans 11 à 50 % des cas [3,16,35]. Parmi ces manifestations, la péricardite serait la plus fréquente et pourrait être corrélée avec certains anticorps anti-ARNt synthétases, particulièrement les auto-anticorps anti-PL7 [16].

Parmi les manifestations digestives, l'atteinte œsophagienne prédomine, sous forme de dysphagie, fausses routes ou plus souvent d'un reflux gastro-œsophagien, plus ou moins rebelle aux traitements [17].

Concernant les signes généraux, amaigrissement, asthénie et fièvre ont été rapportées au cours du SAS. La fièvre est associée aux formes actives et est rapportée dans près de 87% des patients avec SAS, plus fréquemment lors des PID aiguës [18].

Des signes de chevauchement avec d'autres connectivites (syndrome de Gougerot-Sjögren et sclérodermie systémique) ont été décrits au cours du SAS [2,7].

3.2 Anticorps anti-ARNt synthétases

Devant une PID ou une suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique, il est recommandé de rechercher des signes biologiques de connectivite avec le dosage systématique des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, du facteur rhumatoïde, et selon l'orientation clinique ou en cas de positivité des anticorps anti-nucléaires des dosages supplémentaires dont la recherche d'anticorps antisynthétases et le dosage des CPK [46]. Ainsi, la découverte d'anticorps anti-ARNt synthétases (Tableau 1) au cours d'une PID peut permettre de redresser le diagnostic de PID idiopathique et de proposer une prise en

charge thérapeutique spécifique. La méthode de dépistage des anticorps anti-nucléaires est l'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2. Elle doit être largement prescrite dans le contexte de PID. Cette méthode est très sensible et donc utile pour le dépistage des patients avec SAS. La fluorescence est cytoplasmique (et non nucléaire !) : les anticorps anti-ARNt synthétases font partie des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), qui sont en réalité dirigés contre des protéines du cytosol. La présence d'anticorps anti-Jo1, chef de file des anticorps anti-ARNt synthétases (positif chez 2/3 des patients avec auto-anticorps) est systématiquement recherchée par ELISA ou LUMINEX multiples lorsque la recherche des anticorps anti-nucléaires est positive, quel que soit l'aspect en immunofluorescence (nucléaire ou cytoplasmique). En revanche, la recherche des autres anticorps anti-ARNt synthétases (PL12, PL7, EJ et OJ) doit être spécifiquement demandée car elle requiert une technique spécifique [6]. La titration des autres anticorps anti-ARNt synthétases n'est pas possible. Ces auto-anticorps persistent longtemps dans les sérums des patients après confirmation de la positivité initiale sur un second prélèvement, leur recherche répétée ne doit pas être systématique. La présence d'anticorps Ro52/TRIM21 se rencontre dans 26 % des cas et est associée à des atteintes musculaires et articulaires plus sévères, ainsi qu'à des PID et des cancers plus fréquents [3,47]. Devant un tableau clinique compatible associant myalgies, « mains de mécaniciens », phénomène de Raynaud et/ou un tableau biologique évocateur avec augmentation inexpliquée des CPK, même en l'absence d'anticorps anti-nucléaires positifs, il faut savoir demander la recherche spécifique d'anticorps anti-ARNt synthétases.

4. EVOLUTION – PRONOSTIC

La PID est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de SAS [7,48]. Le délai médian entre le début des symptômes et l'initiation du traitement est de 6 mois [17]. Trois évolutions sous traitement ont été rapportées avec des fréquences variables selon les

critères diagnostiques et le moment des évaluations : résolution (20 % des cas), stabilité (80 %) ou aggravation (20 %) [14,49]. Cependant, l'hétérogénéité des PID et des traitements immunosuppresseurs proposés rend difficile l'identification de facteurs pronostiques de la PID [6,7].

Le mode de révélation de la PID est un facteur pronostique connu, les PID pouvant survenir de manière aiguë ou progressive [18]. Les PID aiguës sont plus bruyantes avec fièvre et dyspnée sévère correspondant souvent à un aspect histologique de « dommage alvéolaire diffus ». L'atteinte musculaire semble plus rare [18]. Une prise en charge en réanimation est souvent nécessaire initialement et le pronostic à long terme est réservé malgré une possible amélioration initiale [18]. Hervier et coll. ont montré que la sévérité de la dyspnée au moment du diagnostic (NYHA III ou IV) est un facteur indépendant corrélé à la mortalité des patients [7]. Deux autres facteurs sont également associés à un pronostic défavorable : atteinte des muscles respiratoires et survenue de pneumopathie d'inhalation [17]. Malgré tout, l'évolution à long terme de la PID reste difficilement prévisible, ce qui justifie un suivi régulier et prolongé des patients atteints de SAS [6]. Des études prospectives d'évaluation à long terme sont donc nécessaires. Une meilleure prédiction de l'évolutivité de la PID pourrait ainsi permettre une meilleure optimisation individuelle des traitements immunosuppresseurs. Parallèlement, la réalisation régulière d'échocardiographies cardiaques dans le suivi des patients présentant une PID semble justifiée par la possibilité de survenue d'hypertension pulmonaire sévère, associée à un pronostic sombre (survie de 58 % à 3 ans) [26].

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le pronostic étant conditionné par l'atteinte pulmonaire, les traitements doivent cibler son atteinte. Comme pour les autres PID, la prise en charge des atteintes pulmonaires est idéalement discutée en réunion multidisciplinaire [46], et une collaboration entre

pneumologues, internistes, radiologues et anatomopathologistes est nécessaire. Jusqu'à présent, aucun essai thérapeutique prospectif comparatif n'a été mené dans cette pathologie.

5.1 Prise en charge de la PID

La pierre angulaire du traitement est la corticothérapie systémique (prednisone 1 mg/kg/jour) avec ses mesures associées : régime sans sel, supplémentation potassique, supplémentation vitamino-calcique et bisphosphonates [50,51]. Malgré une efficacité initiale de la corticothérapie, l'atteinte pulmonaire du SAS nécessite l'association d'immunosuppresseur dans au moins 2/3 des cas, du fait d'une corticorésistance ou d'une corticodépendance [7,52-54]. Les immunosuppresseurs les plus souvent prescrits sont le cyclophosphamide, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine ou le tacrolimus [54-59]. Aucune étude n'a démontré la supériorité de l'un d'entre eux dans le contexte de SAS. L'utilisation d'une association corticoïdes et immunosuppresseurs d'emblée pourrait être utile dans les cas les plus sévères, notamment l'association corticoïdes et bolus de cyclophosphamide puis relayé par une association corticoïdes et azathioprine ou corticoïdes et mycophénolate mofétil par exemples [17,45,60]. L'association corticoïdes et immunosuppresseurs, nécessite une prophylaxie primaire par triméthoprime – sulfaméthoxazole 400/80 (Bactrim®) 1 cp/jour.

Les perfusions d'immunoglobulines sont particulièrement indiquées en cas de trouble de la déglutition et/ou de pneumopathie d'inhalation, mais l'efficacité dans le traitement des PID est incertain [61]. Les plasmaphérèses peuvent également être indiquées dans le traitement des formes réfractaires de SAS, mais avec peu d'efficacité [50,62,63]. En revanche, dans un nombre limité de cas réfractaires, des résultats prometteurs ont été obtenus avec les anticorps anti-CD20 (rituximab) [64-66]. L'utilisation des anti-TNF-alpha n'est pas recommandée, puisque possiblement délétère [67].

En plus de ces traitements immunomodulateurs, une prise en charge pulmonaire globale est nécessaire, associant réhabilitation respiratoire et prévention des infections (vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique).

Malgré cette prise en charge thérapeutique la PID reste la principale cause de mortalité au cours du SAS. Celle-ci est supérieure à celle attendue dans la population générale de même âge et sexe [6,7]. Des études ont suggéré que la PID majore de 40% la mortalité au cours du SAS [40].

5.2 Prise en charge de l'HTP

L'HTP est en elle-même une maladie sévère engageant le pronostic vital. La présence d'HTP dans le SAS est un facteur de risque indépendant associé à la mortalité (survie à 3 ans de 58%) [26]. Dans les séries rétrospectives de SAS, la plupart des patients présentant une HTP recevaient un traitement spécifique en raison de la sévérité de l'HTP précapillaire et par analogie à ce qui est fait dans l'HTAP associée à la sclérodermie. Néanmoins, la situation est différente, car l'existence d'atteinte vasculaire pulmonaire isolée est classique dans la sclérodermie et exceptionnelle (voire inexistante) dans le SAS. Actuellement, aucun traitement spécifique de l'HTAP n'est recommandé dans les HTP associées aux maladies respiratoires chroniques du fait du risque d'aggravation des rapports ventilation/perfusion et de dégradation des échanges gazeux. Des études sont donc nécessaires pour évaluer le rapport bénéfice/risque des traitements spécifiques de l'HTAP dans le SAS et leur utilisation ne peut être recommandée.

6. CONCLUSIONS

Le SAS est une connectivite très hétérogène avec une atteinte pulmonaire fréquente qui constitue un facteur majeur de morbi-mortalité. Le diagnostic de PID dans le cadre d'un SAS

doit être évoqué sur des signes cliniques associés tels que myalgies, « mains de mécanicien », phénomène de Raynaud, arthralgies ; et sur la présence d'anticorps anti-ARNt synthétases. L'évolution est très variable d'un patient à un autre, ou pour un même patient au cours de son suivi. Néanmoins, la survenue d'une PID incite à être agressif en termes de traitement, avec une association fréquente de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. La PID peut se compliquer d'hypertension pulmonaire parfois sévère, suggérant une atteinte vasculaire pulmonaire spécifique. Néanmoins, il n'existe aucune donnée à ce jour suggérant un intérêt des traitements spécifiques de l'HTAP dans cette indication. Des études prospectives sont nécessaires pour définir les modalités thérapeutiques optimales de l'atteinte pulmonaire du SAS.

Remerciements : les auteurs remercient le Docteur Mallorie Kerjouan pour la relecture du manuscrit.

Bibliographie :

1. Usui K, Sasahara Y, Tazawa R, Hagiwara K, Tsukada S, Miyawaki T, Tsuchiya S, Nukiwa T. Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as x-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir Res.* 2001;2:188-92
2. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-trna synthetase enzymes. *Q J Med.* 1990;77:1019-38
3. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF, Levesque H, Jouen F. Short-term and long-term outcome of anti-jo1-positive patients with anti-ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:890-9
4. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-jo1 prototype. *Am J Med.* 1984;76:538-44
5. Gunawardena H, Betteridge ZE, Mchugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: Their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:607-12
6. Hervier B, Benveniste O. [clinical phenotypes and prognosis of antisynthetase syndrome.]. *Rev Med Interne.* 2013;
7. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Maseau A, Dubucquoi S, Hatron PY, Musset L, Wallaert B, Nunes H, Maisonneuve T, Olsson NO, Adoue D, Arlet P, Sibilia J, Guiguet M, Lauque D, Amoura Z, Hachulla E, Hamidou M, Benveniste O. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-trna synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 2012;12:210-7
8. Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tudor R, Mullins M, Rosen A, Casciola-Rosen LA. Novel conformation of histidyl-transfer rna synthetase in the lung: The target tissue in jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2729-39
9. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-trna synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:459-67
10. Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, Benveniste O, Nunes H, Delaval P, Musset L, Dubucquoi S, Wallaert B, Hamidou M. Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-trna synthetase (anti-pl7) antibodies. *Eur Respir J.* 2011;37:714-7
11. Katzap E, Barilla-Labarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:175-81
12. Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G, Pongratz D, Muller-Felber W. The long-term outcome of anti-jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol.* 2004;251:859-64
13. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: Progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:633-8
14. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, Roblot P, Jouneau S, Hatron PY, Tiev KP, Vittecoq O, Noel D, Mouthon L, Menard JF, Jouen F. Comparison of long-term outcome between anti-jo1- and anti-pl7/pl12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012;11:739-45
15. Le Goff B, Cherin P, Cantagrel A, Gayraud M, Hachulla E, Laborde F, Papo T, Sibilia J, Zabraniecki L, Ravaud P, Puechal X. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:108-18
16. Labirua-Iturburu A, Selva-O'callaghan A, Vincze M, Danko K, Vencovsky J, Fisher B, Charles P, Dastmalchi M, Lundberg IE. Anti-pl-7 (anti-threonyl-trna synthetase) antisynthetase syndrome: Clinical manifestations in a series of patients from a european multicenter study (eumyonet) and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:206-11

17. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, Cherin P, Mouthon L, Vittecoq O, Menard JF, Jouen F. Interstitial lung disease in anti-jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:800-8
18. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, Humbert M, Couderc LJ, Wallaert B, Cadranel J. Interstitial lung disease and anti-jo-1 antibodies: Difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63:53-9
19. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ, Cordier JF. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*. 2003;22:245-50
20. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1182-5
21. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, Uchiyama H, Tamura R, Ida M, Yagi T, Yasuda K, Genma H, Hayakawa H, Chida K, Nakamura H. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32:58-64
22. Foris V, Kovacs G, Matucci-Cerinic M, Olschewski H. PI-7 positive antisynthetase syndrome and pulmonary hypertension. *J Rheumatol*. 2013;40:1777-9
23. Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M. Long-term clinical course of a patient with anti pl-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern Med*. 2005;44:319-25
24. Chatterjee S, Farver C. Severe pulmonary hypertension in anti-jo-1 syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:425-9
25. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to pl-12 antigen (alanyl-trna synthetase). *Am J Med*. 1990;88:241-51
26. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, Canuet M, Tetu L, Agard C, Sibilia J, Hamidou M, Amoura Z, Nunes H, Benveniste O, Grenier P, Montani D, Hachulla E. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: Prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J*. 2013;42:1271-82
27. Chow SL, Chandran V, Fazelzad R, Johnson SR. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus*. 2012;21:353-64
28. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:338-42
29. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapı F, Das C, Elliot CA, Johnson M, Desoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7
30. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, De Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A french nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-800
31. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:1219-63
32. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, Zelter M, Derenne JP, Herson S, Similowski T. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2005;15:32-9

33. De Jardin Botelho A, Perez T, Pouwels S, Wallaert B, Hachulla E, Tillie-Leblond I. [inspiratory muscle myopathy and antisynthetase syndrome]. *Rev Med Interne*. 2008;29:325-7
34. Gourcerol D, Bergoin C, Thirard L, Court-Fortune I, Neviere R, Wallaert B. [functional exercise testing in idiopathic inflammatory myopathies with pulmonary involvement]. *Rev Mal Respir*. 2008;25:13-21
35. Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R, Lange R, Sorensen HF, Lichey HJ, Genth E, Mierau R, Gromnica-Ihle E. Clinical and serological aspects of patients with anti-jo-1 antibodies--an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol*. 2000;19:371-7
36. Meyer O, Charlanne H, Cherin P, Allanore Y, Coquerelle P, Grardel B, Chamot AM, Hachulla E. Subluxing arthropathy: An unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:152-3
37. Park CK, Kim TJ, Cho YN, Kim IS, Lee HJ, Lee KE, Park SC, Kim JS, Park DJ, Lee SJ, Seo SR, Kim JC, Song SG, Lee SS, Park YW. Development of antisynthetase syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31:529-32
38. Cavagna L, Fusetti C, Montecucco C, Caporali R. Anticyclic citrullinated peptide antibodies as markers of erosive arthritis in antisynthetase syndrome. *J Rheumatol*. 2010;37:1967; author reply 68
39. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:469-79
40. Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Clinical heterogeneity and prognostic features of south australian patients with anti-synthetase autoantibodies. *Intern Med J*. 2011;41:674-9
41. Hervier B, Lambert M, Hachulla E, Musset L, Benveniste O, Piette JC, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N. Anti-synthetase syndrome positive for anti-isoleucyl-trna synthetase antibodies: An unusual case overlapping with systemic sclerosis and sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1175-6
42. Selva-O'callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguas E, Martinez-Gomez X, Simeon-Aznar CP, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarres M. Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:398-404
43. Selva-O'callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laquer R, Simeon-Aznar CP, Martinez-Gomez X, Vilardell-Tarres M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2006;55:791-8
44. Yang CJ, Sheu CC, Ou TT, Hwang JJ, Huang MS. Combined lung fibrosis and 'mechanic's hand': A clinical diagnostic clue to amyopathic antisynthetase syndrome. *Respirology*. 2008;13:611-4
45. Bachmeyer C, Tillie-Leblond I, Lacert A, Cadranell J, Aractingi S. "Mechanic's hands": A misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;156:192-4
46. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranell J, Dalphin JC, Delaval P, Israel-Biet D, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, Cordier JF, Aguilaniu B, Bouquillon B, Carre P, Danel C, Faivre JB, Ferreti G, Just N, Kouzan S, Lebargy F, Marchand Adam S, Philippe B, Prevot G, Stach B, Thivolet-Bejui F. [french practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the national reference and the competence centers for rare diseases and the societe de pneumologie de langue francaise]. *Rev Mal Respir*. 2013;30:879-902
47. Ghillani P, Andre C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P, Goulvestre C, Gleizes A, Dragon-Durey MA, Alyanakian MA, Chretien P, Chollet-Martin S, Musset L, Weill B, Johanet C. Clinical significance of anti-ro52 (trim21) antibodies non-associated with anti-ssa 60kda antibodies: Results of a multicentric study. *Autoimmun Rev*. 2011;10:509-13
48. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:275-85

49. Ingegnoli F, Lubatti C, Ingegnoli A, Boracchi P, Zeni S, Meroni PL. Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (hrct) in anti-jo1 antibody-positive polymyositis patients: A single centre study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11:335-40
50. Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:7-13
51. Briot K, Roux C. [corticosteroid-induced osteoporosis]. *Rev Med Interne.* 2013;34:315-23
52. Stanciu R, Guiguet M, Musset L, Touitou D, Beigelman C, Rigolet A, Costedoat-Chalumeau N, Allenbach Y, Hervier B, Dubourg O, Maisonnobe T, Charuel JL, Behin A, Herson S, Amoura Z, Grenier P, Benveniste O. Antisynthetase syndrome with anti-jo1 antibodies in 48 patients: Pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheumatol.* 2012;39:1835-9
53. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, Casciola-Rosen L, Hong G, Dellaripa PF, Highland KB. Clinical profile of anti-pl-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest.* 2009;135:1550-6
54. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40:484-92
55. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:635-41
56. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, Kurihara Y, Osada H, Satoh M, Ozaki S. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:124-30
57. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46
58. Hervier B, Masseau A, Mussini JM, Audrain M, Hamidou MA. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine.* 2009;76:575-6
59. Labirua-Iturburu A, Selva-O'callaghan A, Martinez-Gomez X, Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarres M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:436-9
60. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:273-84
61. Marie I, Hatron PY, Cherin P, Hachulla E, Diot E, Vittecoq O, Menard JF, Jouen F, Dominique S. Functional outcome and prognostic factors in anti-jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R149
62. Bozkirli DE, Kozanoglu I, Bozkirli E, Yucel E. Antisynthetase syndrome with refractory lung involvement and myositis successfully treated with double filtration plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2013;28:422-5
63. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, Maisonnobe T, Eymard B, Herson S. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74
64. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: A retrospective case series. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:968-71
65. Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard JF. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med.* 2012;106:581-7
66. Frikha F, Rigolet A, Behin A, Fautrel B, Herson S, Benveniste O. Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-jo1 antibodies: A report of two cases. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1166-8

67. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB, Elvin K, Crow MK, Nennesmo I, Lundberg IE. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1670-7

Tableau 1:

Les différents anticorps anti-ARNt synthétases identifiés classés par ordre décroissant de prévalence [6].

Type d'anticorps anti-ARNt synthétase	Cible antigénique (ARNt-synthétase)
Jo1	Histidyl
PL12	Alanyl
PL7	Thréonyl
OJ	Isoleucyl
EJ	Glycyl
KS	Asparaginyl
Zo	Phénylalaninyl
YRS/Tyr/Ha	Tyrosyl

Légendes des figures:

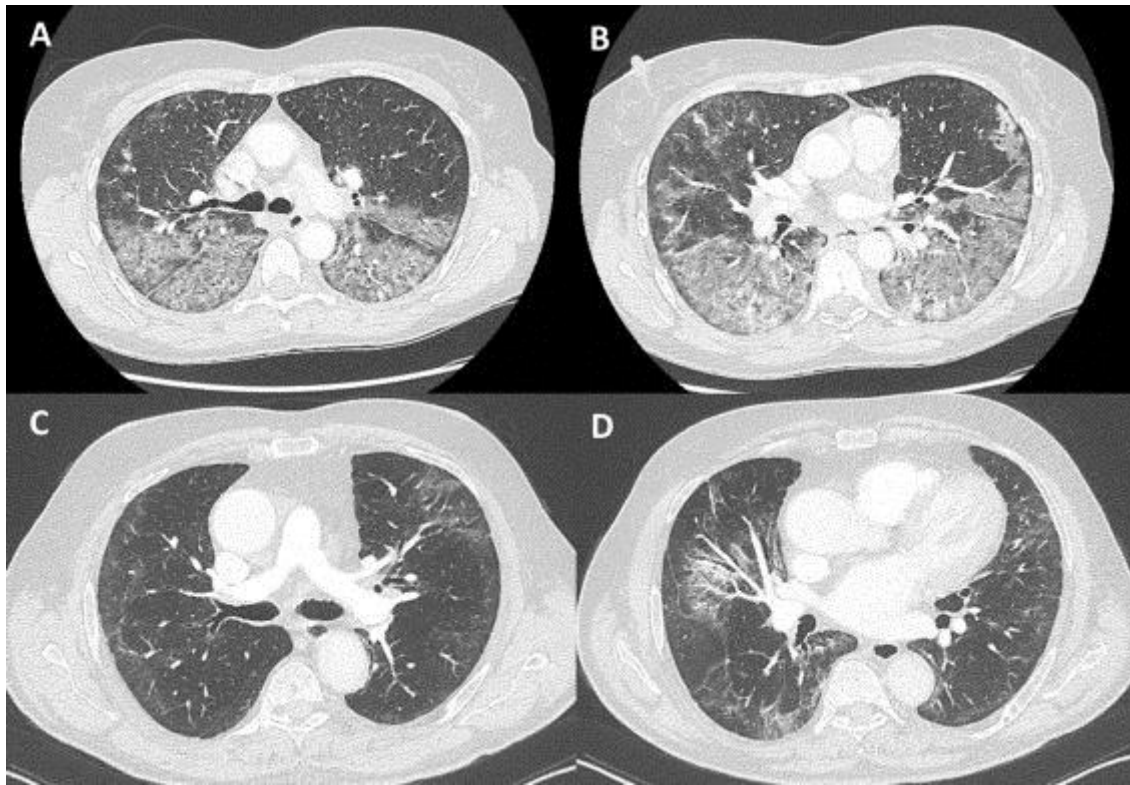


Figure 1 :

Scanners thoraciques (coupes axiales, fenêtres parenchymateuses) de patients atteints de pneumopathie infiltrante diffuse dans le cadre de SAS avec anticorps anti-Jo1.

A et B : patiente avec pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS). On retrouve des plages de verre dépoli bi-basales et sous pleurales associées à quelques réticulations.

C et D : patient avec PINS : atteinte plus modérée avec des images diffuses bilatérales en verre dépoli.

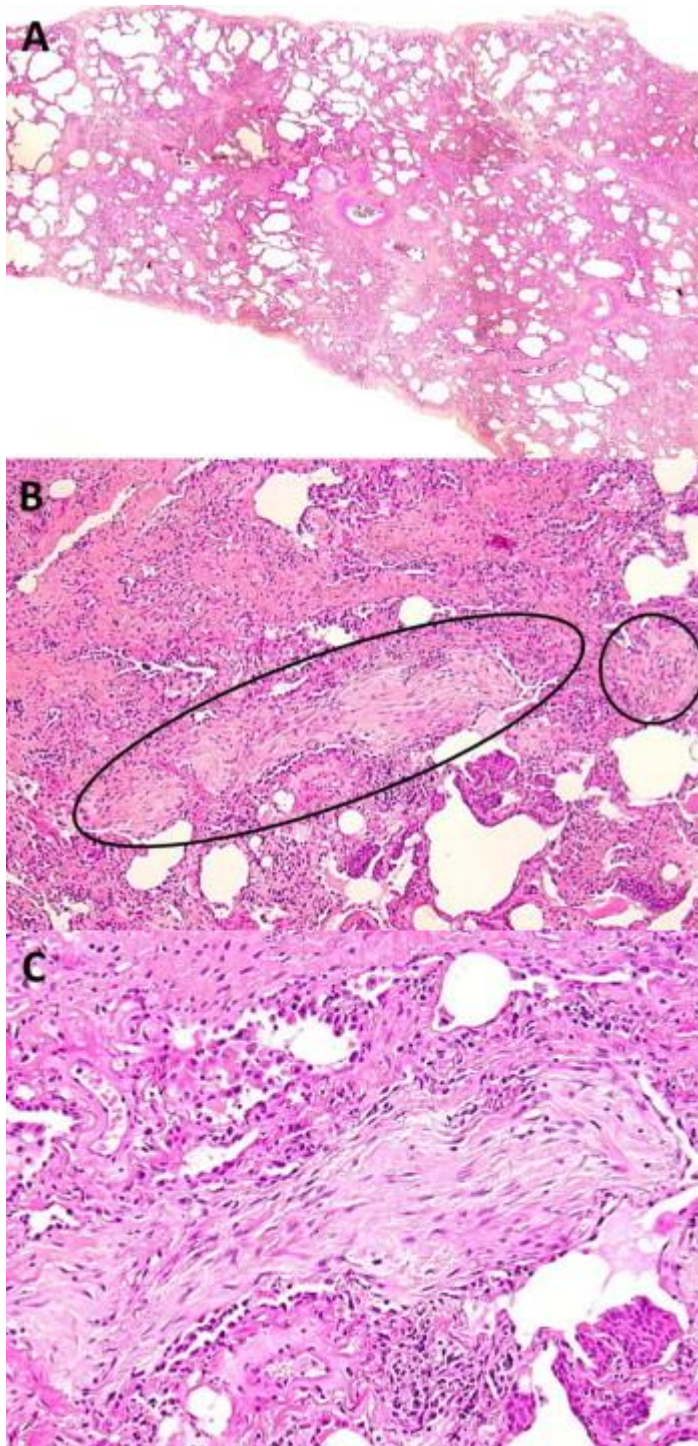


Figure 2 :

Aspect anatomo-pathologique de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) avec pneumopathie organisée chez une patiente atteinte d'un SAS

A : Fibrose interstitielle diffuse mutilante de type PINS à prédominance centro-lobulaire. La transition entre les secteurs fibreux et les territoires de parenchyme respectés est progressive. (HES, x25).

B et C : L'examen à des grossissements supérieurs montre la présence de nombreux bourgeons fibreux de pneumopathie organisée dans le compartiment alvéolaire (HES, x 50 et 100).



Figure 3 :

Signe cutané classiquement décrit au cours du SAS : « mains de mécaniciens » ou hyperkératose fissuraire de la peau glabre des mains.